

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

**Die Nebennierenrindenfunktion
bei einer Reihe endokriner Erkrankungen
sowie unter Behandlung mit Glukokortikoiden**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Tilde Heiland, geb. Keck
Endingen



Dekan: Prof. Dr. med. Gerd Hegemann

Referent: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 2. 1962

Sonderabdruck

DIE MEDIZINISCHE WELT

SCHRIFTLEITUNG:

DOZ. DR. E. VOLHARD · DOZ. DR. P. MATIS · DR. F. KNUCHEL

ARZTLICHE WOCHENSCHRIFT BEGRÜNDET VON FRANZ VOLHARD
FRIEDRICH-KARL-SCHATTAUER-VERLAG · STUTTGART 1.

18. November 1961 / Nr. 46

Die Nebennierenrindenfunktion bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen sowie im Ablauf einer Therapie mit Glucocorticoiden*

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

L. ZICHA, F. SCHEIFFARTH und H. KECK

* Herrn Prof. Dr. N. Henning zum 65. Geburtstag.

Für Literaturangaben:

Med. Welt Nr. 46: 2385—2392 (1961)

Für die Diagnostik der Nebennierenerkrankungen hat sich der ACTH-Test in seinen unterschiedlichen Variationen bewährt (3, 11, 12, sowie siehe Methodik). Die Bestimmung der 17-Hydroxycorticoide (17-OHCS) im Urin und Plasma sowie der neutralen 17-Ketosteroide (17-KS) im Harn und der Eosinophilen im peripheren Blut vor und nach einer ACTH-Infusion gestatten diagnostische Aussagen insbesondere bei hormonal aktiven Nebennierendrüsen-Karzinomen, Über- bzw. Unterfunktionen der Nebennierenrinde (NNR) vom Typ des Morbus Cushing bzw. des Morbus Addison, aber auch die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener Hirsutismusformen, wobei allerdings die chromatographische Auftrennung der Harnsteroiden zusätzlich erforderlich ist, um die ätiologisch verantwortlichen Androgene oder deren Metaboliten festzustellen (22). Ob eine Erweiterung des ACTH-Testes auch auf Östrogene möglich sein wird, muß weiteren Untersuchungen von Breuer vorbehalten bleiben, der beobachtete, daß nach ACTH bei ovariectomierten Frauen zunächst ein Anstieg der 17-KS und 17-OHCS erfolgt und später auch die Östrogenelimination im Harn zunimmt (8).

Nicht nur in der Diagnostik endokrinologisch interessanter Krankheitsbilder, sondern auch im Verlauf einer Glucocorticoidtherapie hat der ACTH-Test zunehmend klinische Bedeutung erlangt. Nach Einführung des

Cortisons durch H e n c h und Mitarb. 1948 (34, 35, 36, 37) wurde bereits ein Jahr später von T h o r n und Mitarb. (69) auf bestimmte Nebenwirkungen dieses Glucocorticoids hingewiesen (49). Unter anderem erwähnten die Autoren schon damals die Möglichkeit einer Hemmung der physiologischen Cortisonbildung durch die Applikation höherer Dosen oder einer Langzeitbehandlung. Die Nebennierenrindenhemmung durch Glucocorticoide soll im Bereich der Androgenproduktion stärker ausgeprägt sein als gegenüber der Cortison- und Hydrocortisonbildung (66), was insbesondere bei der Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus gezeigt werden konnte. Die Problematik der NNR-Hemmung wurde insbesondere nach Entwicklung der stärker wirksamen Glucocorticoid-derivate, wie z. B. des Prednison und Prednisolon, des Triamcinolon und Dexamethason erneut aufgegriffen. Die Diskussionen über dieses Thema sind noch nicht abgeschlossen. Insbesondere taucht immer wieder die Frage auf, ob eine intermittierende oder abschließende Therapie mit ACTH indiziert ist (28, 29). Die Untersuchungsergebnisse, tierexperimenteller und klinisch-pathologischer Forschung widersprachen sich insofern, als von den meisten Untersuchern eine verminderte Ausscheidung neutraler 17-Ks und 17-ketogener Steroide bzw. Corticoide im Urin sowie eine verminderte Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH beschrieben worden war (2, 4, 10, 17, 25, 28, 29, 30, 31, 38, 41, 45, 47, 51, 56, 58, 63, 64, 66, 72, 74), während andererseits von anderen Autoren das Gegenteil berichtet wurde (17, 31, 42). Bei der Beurteilung der bisher vorliegenden Testergebnisse muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei den Untersuchungen unterschiedliche Kriterien, Testverfahren und Präparate zur Anwendung kamen. Außerdem lassen sich die tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse nur bedingt auch auf den Menschen anwenden.

Die vorliegende Arbeit soll ein kasuistischer Beitrag endokrin interessanter Fälle sein, wobei neben den kli-

nischen Krankheitsbildern insbesondere die NNR-Funktion mit Hilfe des ACTH-Tests untersucht wurde. Ferner sollte auf Grund von Verlaufskontrollen zur Frage der NNR-Hemmung durch eine Glucocorticoidtherapie kritisch Stellung genommen werden.

Methodik

Bei dreißig Patienten mit verschiedenartigen endokrinologischen Erkrankungen wurden NNR-Funktionsprüfungen vorgenommen. Bei einer weiteren Gruppe von neunzehn Patienten, bei denen eine Glucocorticoidtherapie indiziert war, wurden vor und im Verlauf der Behandlung Kontrollen der NNR-Funktion durchgeführt. Die NNR-Funktionsprüfungen wurden mit Hilfe einer Infusion mit 25 E. ACTH vorgenommen. Vor der Belastung wurde die 24-Stunden-Menge eines Tagesharns auf ihren Gehalt an neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroiden untersucht. Am Tag der Belastung wurden um 8.00 Uhr die Eosinophilen im peripheren Blut gezählt und 25 ccm Citrat-Blut 1:10 abgenommen. Anschließend legten wir eine i.v. Tropf-infusion mit 25 E ACTH in 500 ccm 5%iger Traubenzuckerlösung an. Die Dauer der Infusion betrug genau 4 Stunden. Um 12.00 Uhr wurde erneut die gleiche Plasma-Menge wie beim Ausgangswert abgenommen und die eosinophilen Leukozyten um 12.00 Uhr und um 16.00 Uhr gezählt. Im Citrat-Blut erfolgte die Bestimmung der 17-OHCS nach einer modifizierten Methode von Reddy und Mitarb. (59, vergl. auch 15).

Die mit Hilfe von differenzierteren Methoden erhaltenen Normalwerte liegen niedriger als die nach der Reddy-Methode bestimmten Chromogene, die mit Phenylhydrazin-Farbreaktionen eingehen. (5, 9, 16, 18, 20, 21, 24, 27, 33, 50, 53, 60, 61, 65, 67, 73). Die Schwankungen innerhalb eines Patientenkollektivs sind auch etwas größer, jedoch ist der Arbeitsaufwand der chromatographischen Verfahren unvergleichlich größer, und sie können daher als klinische Routine-Verfahren keine Anwendung finden. Die neutralen 17-Ks wurden nach der Methode von Zimmermann (77) modifiziert nach Dreker (19) und Walter (71), die 17-ketogenen Steroide nach der Methode von Norymberski (55) modifiziert nach Walter (75) bestimmt. Für die Auswertung der Ergebnisse wurden die

Ausgangswerte mit den Belastungswerten verglichen. Für die Aufstellung von Eich Tabellen wurde für die neutralen 17-Ks und die 17-ketogenen Steroide Dehydroepiandrosteron als Testlösung verwendet. Die Werte der 17-OHCS im Plasma wurden in Übereinstimmung mit anderen Autoren auf Cortison bezogen. Um die Interferenz der Werte mit therapeutisch applizierten synthetischen Glucocorticoiden festzustellen, wurden außerdem Eichkurven mit Prednisolon, Dexamethason und auch dem physiologischerweise vorkommenden Hydrocortison aufgestellt. Triamcinolon wurde nicht zur Testung mitverwendet, da es keine Porter-Silberreaktion zeigt (70). Da sein Stoffwechsel noch weitgehend unaufgeklärt ist, besteht jedoch durchaus die Möglichkeit, daß seine Metaboliten positive Farbreaktionen mit Phenylhydrazin ergeben. Cortison wurde außerdem im Plasma-zusatzversuch getestet. Das jeweils angewandte Glucocorticoid, die Dosierung, Dauer der Behandlung sowie die Diagnosen der behandelten Patienten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Ergebnisse

Bei der 20jährigen Patientin mit einem autoptisch gesicherten NNR-Karzinom (Virilismus, tastbarer derber Tumor in der rechten Nierengegend) handelt es sich nach der chromatographischen Analyse um einen Dehydroepiandrosterontyp. Der Tumor war vom Retroperitoneum in das Lebergewebe eingedrungen und hatte dort zur ebenfalls hormonell aktiven Metastasenbildung geführt. Es fanden sich mit 29 mg neutralen 17-Ks und 20,28 mg an 17-ketogenen Steroiden pro 24 Stunden deutlich erhöhte Werte im Urin, und auch die 17-OHCS im Plasma waren mit 568 γ % etwa um das 3fache des Normalwertes erhöht. Die Eosinophilen im peripheren Blut zeigten entsprechend niedrige Werte mit 6/mm³. Nach 25 E ACTH stiegen lediglich die 17-ketogenen Steroide um 25% an. Sämtliche anderen Werte blieben im Bereich der Schwankungsbreite unverändert.

Eine 19jährige Patientin mit adrenogenitalem Syndrom, mit klinischen Zeichen eines Hirsutismus, hatte etwas erhöhte Plasma-17-OHCS-Werte bei normalen 17-Ks und 17-ketogenen Steroiden-Werten im Urin. Nach ACTH kam es lediglich bei den 17-ketogenen Steroiden zu einem Anstieg um 70% des Ausgangswertes. Mehrere Harnkontrollen zeigten schwankende Werte.

Tab. 1

Diagnose		17-OHCS	17-KS	17-ket.	Eosinophile/mm ³		
		in γ%	in mg/d	St. in mg/d	0	nach: 4	8 Std.
Nebennieren- rindenkarzinom C. I.	vor ACTH	568	29,092	20,282	6	3	3
	nach ACTH	540	29,090	25,0			
Adreno- genitales Syndrom W. E.	vor ACTH	317	12,031	7,00	110	28	15
	nach ACTH	200	13,468	12,093			
	nach 14 d	154	22,725	17,025			
	nach 20 d		10,906	7,096			
	nach 24 d		10,656	2,50			
	nach 16 d		7,843	1,656			
	nach 28 d		10,312	4,406			
Myxödem G. M.	vor ACTH	32	27,218	5,656	68	62	37
	nach ACTH	150	26,25	5,125			
	nach 10 d		20,281	7,282			
Pseudoherm- aphroditismus femininus W. G.	vor ACTH	49	5,468	1,343	137	12	0
	nach ACTH	490	2,75	0,718			
	nach 6 d		4,125	2,375			
	nach 14 d		4,50	0,421			
Akromegalie bei chromo- phobem Hypo- physentumor W. M.	vor ACTH	30	1,406	11,531	nicht kontrolliert		
	nach ACTH	52	7,937	11,588			
Conn-Syndrom E. J.	vor ACTH	4	2,375	2,50	38	28	3
	nach ACTH	30	3,625	5,875			
	nach 4 d		2,281	1,25			
	nach 10 d		2,150	1,475			
	nach 14 d		2,625	1,343			
Zustand nach Adrenalek- tomie B. A.	vor ACTH	41	6,156	0,406	94	66	34
	nach ACTH	78	8,406	4,281			
Hypophysäre Insuffizienz D. E.	vor ACTH	12	4,625	2,093	356	103	19
	nach ACTH	32	5,187	1,093			
Verdacht auf Morbus Addison L. A.	vor ACTH		6,50	0,343			
	nach ACTH		9,875	5,531			
Adipositas B. H.	vor ACTH	142	5,593	7,481	278	194	297
	nach ACTH	306	12,391	9,182			
Adipositas W. L.	vor ACTH	5,2	3,62	1,656	131	141	16
	nach ACTH	92	4,812	4,531			
	nach 10 d		4,986	1,624			
Adipositas S. A.	vor ACTH	94	3,156	3,593	115	47	3
	nach ACTH	74	9,831	7,625			
Adipositas K. G.	vor ACTH	68	6,437	3,156	259	141	47
	nach ACTH	72	10,906	0,412			

Diagnose		17-OHCS in $\gamma^0/\%$	17-KS in mg/d	17-ket. St. in mg/d	Eosinophile/mm ³ nach:		
					0	4	8 Std.
Adipositas Hypertonie K. H.	vor ACTH	64	9,562	1,937	111	67	18
	nach ACTH	108	9,00	3,156			
Adipositas Hypertonie M. M.	vor ACTH	28	8,218	5,812	188	76	28
	nach ACTH	64	9,843	9,125			
Adipositas Sch. J.	vor ACTH	88	5,822	0,906	496	280	375
	nach ACTH	116	7,968	1,718			
Vegetative Dysregulation H. I.	vor ACTH	29	6,281	6,50	553	175	28
	nach ACTH	84	4,187	6,156			
Vegetative Dystonie N. L.	vor ACTH	11	3,312	1,443	78	6	0
	nach ACTH	35	5,531	3,097			
Vegetative Labilität T. G.	vor ACTH	28	9,646	5,628	122	76	19
	nach ACTH	32	20,222	4,974			
	nach 10 d		6,156	3,25			
Vegetative Labilität Z. B.	vor ACTH	38	9,954	0,864	209	87	33
	nach ACTH	96	9,807	8,498			
Vegetative Dystonie W. C.	vor ACTH	30,6	2,531	1,187	146	50	9
	nach ACTH	48	5,375	2,437			
Taboparalyse, Aorten- aneurysma M. J.	vor ACTH	75,6	9,968	5,187	243	101	16
	nach ACTH	136	17,256	7,141			
Morbus W. U.	vor ACTH	44,8	5,156	2,375	275	125	31
	nach ACTH	100	13,093	7,687			
Metastasieren- des Melano- blastom P. E.	vor ACTH	72	1,531	0,312	87	59	12
	nach ACTH	114	4,718	1,194			
	nach 7 d		2,218	1,093			
Hodgkin- sarkom M. B.	nach 14 d	42	6,125	3,906			
	unbehandelt:						
	vor ACTH	176	10,156	8,562	134	37	6
	nach ACTH	628	9,403	9,312			
	nach 14 Tagen Therapie mit 460 mg Predni- solon:						
	vor ACTH	20	8,031	3,406	87	50	19
	nach ACTH	48	5,812	1,906			
Metastasieren- des Mamma- karzinom K. C.	vor ACTH	108	6,937	0,531	212	28	3
	nach ACTH	152	10,468	10,0			
	nach 10 d	168	9,593	2,625			

Diagnose		17-OHCS	17-KS	17-ket.	Eosinophile/mm ³		
		in $\gamma\%$	in mg/d	St. in mg/d	nach: 0 4 8 Std.		
Multiple Tumoren K. A.	unbehandelt:						
	vor ACTH	338	5,125	4,00	48	28	7
	nach ACTH	160	6,156	3,50			
	nach 10 Tagen						
	Therapie mit 400 mg Decortin						
	vor ACTH	140	6,531	5,281	15	9	0
Unklare febrile Infekte Kachexie H. G.	nach ACTH	128	5,437	5,375			
	vor ACTH	624	3,281	1,246	396	237	84
	nach ACTH	652	1,75	1,25			
	nach 14 d		2,25	0,687			
Biliäre Zirrhose S. G.	unbehandelt:						
	vor ACTH	24	3,678	2,234	103	65	25
	nach ACTH	92	7,759	4,125			
	nach Therapie mit 200 mg Solu- Fortecortin:						
	nach 10 Tagen						
	vor ACTH	48	8,789	0,607	87	25	18
	nach ACTH	100	8,521	5,509			
	nach 14 Tagen						
	vor ACTH	85	12,437	4,968	121	18	2
	nach ACTH	384	9,406	10,312			
Akute Hepatitis K. L.	unbehandelt:						
	vor ACTH	34	5,218	2,156	46	12	0
	nach ACTH	149	7,312	2,031			
	nach Therapie mit 100 mg Solu- Fortecortin und 107 Tbl. St 104						
	nach 10 Tagen	120	6,534	5,649			
	nach 30 Tagen						
	vor ACTH	136	6,093	2,375	78	31	8
Akute Hepatitis S. A.	unbehandelt:						
	vor ACTH	64	3,468	2,313	150	121	12
	nach ACTH	172	9,594	5,654			
	nach Therapie mit 100 mg Decortin						
	nach 10 Tagen						
	vor ACTH	52	7,969	2,00	209	225	151
	nach ACTH	118	19,866	4,388			
Leberparenchymschaden R. H.	vor ACTH	304	6,968	6,531	165	90	12
	nach ACTH	580	8,553	1,451			
Leberparenchymschaden M. J.	vor ACTH	132	14,218	6,687	100	15	18
	nach ACTH	298	19,156	2,750			
Chronische Hepatitis H. M.	vor ACTH	33	8,718	0,968	0	0	0
	nach ACTH	58	9,343	1,625			

Diagnose		17-OHCS	17-KS	17-ket.	Eosinophile/mm ³		
		in $\gamma\%$	in mg/d	St. in mg/d	nach: 0 4 8 Std.		
Eosinophilie ungeklärter Genese G. U.	unbehandelt:						
	vor ACTH	102	6,156	2,937	1481	418	75
	nach ACTH	80	7,75	1,406			
	nach Therapie mit 12 mg St 142 und 57 mg Organon 515:						
	nach 10 Tagen						
	vor ACTH	64	40,31	0,60	293	476	760
	nach ACTH	92	6,844	2,125			
	nach 24 Tagen						
Chronisches Asthma R. A.	vor ACTH	102	14,375	10,312	403	165	9
	nach ACTH	89	11,147	10,14			
	unbehandelt:						
	vor ACTH	31	7,00	25,82	81	87	106
	nach ACTH	114	4,594	13,16			
	nach Therapie 150 Tbl. St 104 und 104 mg Organon 515:						
	nach 10 Tagen						
	vor ACTH	49	6,125	3,37	192	216	240
Akutes rheumatisches Fieber C. A.	nach ACTH	66	6,75	0,94			
	nach 14 Tagen						
	vor ACTH	36	4,84	10,09	137	119	71
	nach ACTH	74	8,16	10,69			
	unbehandelt:						
	von ACTH	12,5	4,66	0,81	200	59	37
	nach ACTH	76	9,31	0,47			
	nach Therapie mit 156 Tbl. Nicopred						
Zustand nach akutem rheumatisches Fieber S. F.	nach 14 Tagen						
	vor ACTH	56	6,56	0,281	137	40	18
	nach ACTH	84	6,35	3,82			
	unbehandelt:						
	vor ACTH	32	4,59	3,98	100	28	15
	nach ACTH	68	9,03	5,75			
	nach 10 Tagen	50	6,39	2,31			
	nach 20 Tagen	56	5,48	1,38			
Sekundär chronische Polyarthrit S. E.	unbehandelt:						
	vor ACTH	60	6,34	3,41	241	188	62
	nach ACTH	136	4,88	3,81			
	nach Therapie mit Millicorten (240 mg)						
	nach 10 Tagen	102	5,78	0,88			
	nach 30 Tagen	112	6,53	3,38			
	nach 56 Tagen	98	5,01	7,24			
	Primär chronische Polyarthrit K. C.						

Diagnose		17-OHCS	17-KS	17-ket.	Eosinophile/mm ³		
		in γ%	in mg/d	St. in mg/d	nach: 0 4 8 Std.		
Primär chronische Polyarthritits K. A.	unbehandelt:						
	vor ACTH	64	9,43	4,969	116	31	3
	nach ACTH	148	14,03	4,625			
	nach Therapie mit 164 Tbl. St 104						
	nach 10 Tagen vor ACTH	130	12,25	3,0	87	62	84
	nach ACTH	147	15,03	17,1			
Primär chronische Polyarthritits T. E.	unbehandelt:						
	vor ACTH	68	5,81	1,19	244	215	72
	nach ACTH	77	6,02	5,08			
	nach Therapie mit 50 mg Decortin und Ultracortenol intraartikulär nach 10 Tagen						
	vor ACTH	100	9,97	2,13	194	178	203
	nach ACTH	128	12,85	5,78			
Primär chronische Polyarthritits H. H.	unbehandelt:						
	vor ACTH	30	6,68	2,28	618	206	21
	nach ACTH	88	15,70	1,89			
	nach Therapie mit 188 mg Millicorten:						
	nach 14 Tagen vor ACTH	126	6,87	4,56	178	153	137
	nach ACTH	204	4,313	14,04			
	nach 24 Tagen vor ACTH	92	4,99	7,74	606	433	231
	nach ACTH	62	8,18	8,19			
Primär chronische Polyarthritits P. M.	unbehandelt:						
	vor ACTH	44	9,61	6,48	69	156	56
	nach ACTH	152	8,20	4,44			
	nach Therapie mit 200 mg Ultracortenol intraartikulär: nach 10 Tagen						
	vor ACTH	88	7,15	3,99	118	350	259
	nach ACTH	116	4,28	5,31			
Primär chronische Polyarthritits E. A.	unbehandelt:						
	vor ACTH	36	6,91	6,06	50	9	3
	nach ACTH	84	9,72	2,31			
	nach Therapie mit 756 mg Delphicort:						
	nach 10 Tagen vor ACTH	51	8,37	0,72	83	27	15
	nach ACTH	73	5,73	1,44			
	nach 34 Tagen vor ACTH	49	8,56	3,56	12	9	6
	nach ACTH	239	11,21	4,35			

Bei einer 59jährigen Patientin mit einem Myxödem mit fehlender spezifisch-dynamischer Wirkung, reduziertem eiweißgebundenen Jod, einem hypothyreoden Radium-Jodumsatz, einem Grundumsatz von -20% fanden sich mit 32% niedrige Ausgangswerte der 17-OHCS im Plasma, jedoch stiegen die Werte nach ACTH deutlich auf 150% an, die 17-ketogenen Steroide waren mit $5,6$ mg/Tag im Harn im Normbereich, blieben nach ACTH praktisch unverändert. Auffallend war die sehr hohe Ausscheidung von neutralen 17-Ks im Urin, die bis zu $27,2$ mg in 24 Stunden betrug und auf ACTH nicht zunahm.

Wegen zunächst bestehendem Verdacht auf einen Leistenbruch wurde bei dem 1946 geborenen, nach den äußeren Geschlechtsmerkmalen als männlich gekennzeichneten Jungen, eine Laparotomie vorgenommen, wobei Ovarien gefunden wurden. Damals bestand auch eine Gynaekomastie beiderseits. Bei dem nun 14jährigen Patienten mit Pseudohermaphroditismus femininus waren die Plasma 17-OHCS, die 17-Ks und 17-ketogenen Steroide im Urin im Normbereich, jedoch kam es lediglich im Bereich der Plasma-17-OHCS nach ACTH zu einem erheblichen Anstieg auf das 10fache des Ausgangswertes, während die Harn-Steroide sogar etwas abfielen und bei Kontrollen ziemlichen Schwankungen unterlegen waren. Die Eosinophilen sanken nach 25 E ACTH in Parallele zu dem erheblichen Plasma-17-OHCS-Abfall von einem Ausgangswert von $137/\text{mm}^3$ nach 8 Stunden auf $0/\text{mm}^3$.

Seit 11 Jahren bestanden bei der 48jährigen Patientin die zunehmenden Symptome einer Akromegalie, außerdem lagen eine Struma, Exophthalmus sowie ein Hirsutismus vor, RR $190/120$, in letzter Zeit bitemporale Hemianopsie. Als Ursache konnte operativ und später histologisch ein chromophober Hypophysentumor festgestellt werden. Während die 17-ketogenen Steroide im Harn mit $11,5$ mg/Tag erhöht waren, waren die Plasma-17-OHCS mit 30% an der unteren Normgrenze, die neutralen 17-Ks mit $1,4$ mg/Tag deutlich im Urin reduziert. Nach ACTH kam es zu einem Anstieg der Plasma-17-OHCS auf 52% , der neutralen 17-Ks auf $7,9$ mg/Tag, die 17-ketogenen Steroide blieben unverändert.

Eine 22jährige Patientin hatte seit einem halben Jahr vor Klinikeinweisung öfters über krampfartige Anfälle zu klagen. Der K-Spiegel im Blut betrug zeitweise $7-9$ mg% bei etwa

erhöhtem Na-Spiegel und normalem Ca-Spiegel. Infusionen von K- und Ca-Applikationen hatten keinen Einfluß auf die Krampfanfälle, dagegen Mg., RR 160/90, vermehrte K-Ausscheidung im Urin und Parotispeichel, Aldosteron 12,2 γ % in 24 Stunden. Die perirenale Luftfüllung ergab noch keinen Tumorverdacht. Endokrinologisch war die Patientin sonst unauffällig. Die Plasma-17-OHCS waren mit 4 γ % deutlich erniedrigt, ebenso die 17-Ks mit 2,37 mg/Tag, die 17-ketogenen Steroide waren mit 2,5 mg in 24 Stunden leicht reduziert. Nach ACTH stiegen die Plasma-17-OHCS auf 30 γ % an, die 17-Ks auf 3,6 mg/Tag und die 17-ketogenen Steroide auf 5,9 mg/Tag. Bei mehreren Kontrollen blieben die Harnsteroidwerte der 17-Ks in Höhe der Ausgangswerte, während die 17-ketogenen Steroide sogar etwas darunter lagen.

Eine 37jährige Patientin, bei der wegen eines Morbus Cushing auf der Basis einer NNR-Hypertrophie vor 10 Jahren eine Nebenniere, vor 9 Jahren die Hälfte der anderen Nebenniere entfernt und anschließend eine Hypophysenbestrahlung durchgeführt worden war, kam zur Kontrolle ihrer NNR-Funktion zur Klinikaufnahme. Bis auf abgeblaßte Striae waren sämtliche anderen klinischen Symptome des Morbus Cushing verschwunden. Die Plasma-17-OHCS lagen mit 41 γ % im Normbereich, ebenso die neutralen 17-Ks mit 6,51 mg/Tag, die 17-ketogenen Steroide waren zwar mit 0,41 mg/Tag etwas reduziert, stiegen jedoch nach ACTH auf 4,20 mg an, ebenso nahmen die 17-Ks auf 8,43 mg und die Plasma-17-OHCS auf 78 γ % zu.

Bei einer 58jährigen Patientin mit einer Hypotonie, Hypoglycaemie, sowie einem Grundumsatz von minus 11% fanden sich mit 12 γ % niedrige Plasma-17-OHCS-Werte, bei erhöhten Eosinophilen im peripheren Blut von 356/mm³ und etwas verminderten neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroiden. Während nach ACTH die Eosinophilen nach 8 Stunden auf 19/mm³ absanken und die Plasma-17-OHCS auf 32 γ % anstiegen, kam es bei den neutralen 17-Ks lediglich zu einer Erhöhung um 10%, die 17-ketogenen Steroide sanken sogar etwas ab.

Ein 56jähriger Patient mit verstärkter Pigmentierung vom Addisonstyp, einer Hypokaliaemie, Hypocalcaemie und verminderter Glucoseaufnahme beim Staub-Traugott'schen Belastungsversuch, hatte zwar niedrige Ausgangswerte der neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroide. Diese stiegen jedoch nach ACTH normal an.

Bei sieben Fällen mit teils erheblicher Adipositas, wobei das Körpergewicht in Einzelfällen bis zu 120 kg betrug, und bei denen eine Hypertonie, sowie bei K.H. und M.M. ein Fettverteilungstyp wie beim Morbus Cushing vorlag, zeigten die Eosinophilen mit 2 Ausnahmen (S. J., B. H.) ein einheitlich deutliches Absinken nach der ACTH-Applikation. In 6 Fällen mit Ausnahme von S. A. kam es auch zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Anstieg der Plasma-17-OHCS, in 6 Fällen kam es zu einer Erhöhung der 17-Ks und in 6 Fällen zu einem Anstieg der 17-ketogenen Steroide im Urin.

Vier Patienten mit einer erheblichen vegetativen Labilität hatten Plasma-17-OHCS-Werte, die an der unteren Normgrenze lagen, die mit einer Ausnahme um mehr als 100% des Ausgangswertes anstiegen. Die Eosinophilen verhielten sich unter den gleichen Bedingungen normal. Die neutralen 17-Ks waren in 2 Fällen erniedrigt, in einem Fall an der unteren Normgrenze, bei einem Fall normal und stiegen nur bei 2 Fällen nach ACTH an. Die 17-ketogenen Steroide waren bei 3 Fällen unter den Normalwerten, nur in einem Fall normal, stiegen jedoch bei sämtlichen erniedrigten Fällen nach ACTH an, während sie bei dem einen Fall mit normalen Ausgangswerten nicht angestiegen waren. Bei dieser Patientin (H. J.) waren auch die Eosinophilen-Ausgangswerte mit $553/\text{mm}^3$ deutlich erhöht.

Bei einem 49jährigen Patienten mit einer Taboparalyse und einem Aortenaneurysma fanden sich normale Ausgangswerte sämtlicher untersuchter Steroide, ebenso war auch die NNR-Funktion normal.

Normale Ausgangswerte und normale NNR-Funktion zeigte auch eine Patientin mit Morbus Hodgkin, dagegen waren die Ausgangswerte der neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroide bei einer 65jährigen Patientin mit einem metastasierenden Melanoblastom mit 1,53 bzw. 1,31 deutlich reduziert und auch der Anstieg der Plasma-17-OHCS nach ACTH betrug nur 50%. Erst nach einer kombinierten Androgen-Glucocorticoid-Therapie stiegen die 17-Ks und die 17-ketogenen Steroide an, dagegen sanken die Plasma-17-OHCS-Werte etwas ab.

Eine Patientin mit einem Hodgkin-Sarkom hatte relativ hohe Ausgangswerte an Plasma-17-OHCS von 176 $\gamma\%$, 17-Ks und 17-ketogene Steroide im Urin waren normal. Nach ACTH stiegen die Plasma-17-OHCS sogar auf 628 $\gamma\%$ an, während die 17-Ks

und 17-ketogenen Steroide praktisch unverändert blieben, die Eosinophilen jedoch deutlich absanken.

Eine 58jährige Patientin mit multiplen Metastasen im Bereich des Skeletts und der Haut bei primärem Mammakarzinom zeigte bis auf eine reduzierte Ausscheidung der 17-ketogenen Steroide im Urin normale 17-OHCS im Plasma und 17-Ks im Urin. Nach ACTH stiegen zwar die Plasma-17-OHCS nur um 50% an, jedoch die 17-Ks, 17-ketogenen Steroide sowie die Eosinophilen zeigten normale Reaktionen.

Eine Patientin mit einer Karzinomatose im Halsbereich und einer erheblichen Tumorkachexie (31 kg) hatte zunächst mit 338 γ % relativ hohe Plasma-17-OHCS-Werte. Entsprechend waren auch die Eosinophilen-Ausgangswerte mit 48/mm³ niedrig. Die neutralen 17-Ks und die 17-ketogenen Steroide waren an der unteren Normgrenze. Nach ACTH sanken zwar die eosinophilen Leukozyten im Blut, jedoch blieben sämtliche anderen untersuchten Steroide ohne Anstieg.

Ein 57jähriger Patient mit prädiabetischer Stoffwechsellage, Kachexie, Fettresorptionsstörung und rezidivierenden schweren fieberhaften Infekten hatte deutlich reduzierte neutrale 17-Ks sowie ketogene Steroide im Urin und mit 396/mm³ erhöhte Eosinophile im peripheren Blut. Während die 17-Ks und 17-ketogenen Steroide praktisch keine Reaktion nach ACTH gezeigt hatten, fielen die Eosinophilen nach 8 Stunden auf 84/mm³ ab. Die sehr hohen erreichten Plasma-17-OHCS-Werte von 624 γ % resultierten vermutlich aus chromogenen Aldehyden, die keinen Steroidcharakter haben (Diabetes, gestörter Fettstoffwechsel!).

Bei einer biliären Zirrhose lagen die Ausgangswerte der Plasma-17-OHCS und der 17-ketogenen Steroide an der unteren Normgrenze, die neutralen 17-Ks waren reduziert. Nach ACTH fand sich ein normaler Anstieg sämtlicher untersuchter Hormone, sowie ein normaler Eosinophilensturz.

Bei 2 Patientinnen mit akuter Hepatitis waren die Plasma-17-OHCS mit 34 γ % bzw. 64 γ % im Normbereich, die 17-Ks und 17-ketogenen Steroide waren etwas reduziert. Nach ACTH fand sich bei beiden Fällen eine normale Reaktion der Plasma-17-OHCS, der neutralen 17-Ks und der Eosinophilen, jedoch nur bei einem Fall ein deutlicher Anstieg der 17-ketogenen Steroide.

Zwei Patientinnen mit Leberparenchymschaden hatten mit 132 $\gamma\%$ bzw. 304 $\gamma\%$ relativ hohe Ausgangswerte der 17-OHCS im Plasma, die neutralen 17-Ks waren ebenso wie die 17-ketogenen Steroide im Normbereich. Während die 17-Plasma-OHCS und die neutralen 17-Ks im Urin nach ACTH anstiegen, kam es bei den 17-ketogenen Steroiden sogar zu einem Abfall, die Eosinophilenreaktion war normal. Bei einem Fall chronischer Hepatitis waren dagegen die Ausgangswerte der Plasma-17-OHCS an der unteren Normgrenze, die 17-ketogenen Steroide im Urin reduziert, die Eosinophilen im peripheren Blut gleich null, die neutralen 17-Ks im Normbereich. Nach ACTH stiegen die Plasma-17-OHCS, die neutralen 17-Ks und die 17-ketogenen Steroide nur gering an. Es handelt sich somit um eine Einschränkung der Dauersekretion der NNR und eine verminderte Ansprechbarkeit auf ACTH.

Eine Patientin mit einer erheblichen Eosinophilie, mit Werten zwischen 1200 und 1500 Eosinophilen/mm³, wobei Wurmerkrankungen, eine eosinophile Leucaemie, eine Allergie oder eosinophile Infiltrate mit den zur Verfügung stehenden klinischen Methoden ausgeschlossen wurden, hatte zwar normale Ausgangswerte der Plasma-17-OHCS, die neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroide lagen an der unteren Normgrenze. Nach ACTH kam es jedoch lediglich zu einem deutlichen Abfall der Eosinophilen und einem geringen Anstieg der neutralen 17-Ks. Auffallend war sogar ein geringer Abfall der 17-OHCS im Plasma und der 17-ketogenen Steroide im Urin nach ACTH.

Bei einer Patientin mit akutem rheumatischem Fieber fand sich 2 Wochen nach Krankheitsbeginn ein Plasma-17-OHCS-Wert von 31 $\gamma\%$, die 17-Ks im Urin waren normal, dagegen waren die 17-ketogenen Steroide deutlich erhöht. Nach ACTH stiegen die Plasma-17-OHCS normal an, während die 17-Ks und die 17-ketogenen Steroide im Urin sogar absanken, auffallend war auch eine fehlende Eosinophilenreaktion.

Bei einer 33jährigen Patientin, die ein akutes rheumatisches Fieber durchgemacht hatte, waren die Ausgangswerte der 17-OHCS im Plasma mit 12,5 $\gamma\%$ etwas erniedrigt, ebenso die neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroide mit 4,7 mg bzw. 0,8 mg/Tag. Nach ACTH kam es jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Plasma-17-OHCS und der 17-Ks, sowie zu einem

normalen Eosinophilenabfall, bei fehlendem Anstiege der 17-ketogenen Steroide.

Eine Patientin mit einer sekundären Polyarthrits zeigte bis auf eine etwas erniedrigte 17-Ks-Ausscheidung im Urin sonst normale Plasma- und Urinwerte der 17-OHCS bzw. 17-ketogenen Steroide, sowie auch eine normale Reaktion sämtlicher untersuchter Hormone und auch der Eosinophilen nach ACTH.

Bei 6 Patienten mit primär chronischer Polyarthrits schwankten die 17-OHCS im Plasma zwischen 30 und 68 $\gamma\%$, der Mittelwert lag bei 50,3 $\gamma\%$, die Ausscheidung der neutralen 17-Ks lag zwischen 5,8 mg und 9,6 mg/Tag und die der 17-ketogenen Steroide zwischen 1,1 und 6,9 mg/Tag, das heißt im Mittel 7,4 mg Ks und 4,2 mg ketogene Steroide. Nach ACTH nahmen die Eosinophilen im Mittel von 223/mm³ nach 4 Stunden auf 134,1/mm³ und nach 8 Stunden auf 36/mm³ ab, die Plasma-17-OHCS stiegen im Durchschnitt auf 114 $\gamma\%$ an (niedrigster Wert 77 $\gamma\%$, höchster Wert 152 $\gamma\%$), die neutralen 17-Ks auf 9,7 mg/Tag im Mittel (niedrigster Wert 4,6 mg, höchster Wert 15,6 mg/Tag), und die 17-ketogenen Steroide auf 3,6 mg/Tag (von 1,8 bis 5,0).

Nach der Glucocorticoidbehandlung mit zum Teil erheblichen Dosen kam es innerhalb der ersten Behandlungstage zu keiner Reduzierung der Durchschnittswerte an 17-OHCS im Plasma, die neutralen 17-Ks blieben im Mittel praktisch unverändert und lediglich die 17-ketogenen Steroide sanken von durchschnittlich 5,42 mg auf 2,70 mg/Tag. Die Ausgangswerte der eosinophilen Leukozyten im peripheren Blut sanken von einem Durchschnittswert von 267,11/mm³ auf 141,9/mm³ ab. Nach der ACTH-Applikation fand sich nach der zehntägigen Glucocorticoidtherapie bereits ein reduzierter Anstieg der 17-OHCS im Plasma, die neutralen 17-Ks nahmen nur unwesentlich von 7,58 mg auf 8,70 mg/Tag zu und die Eosinophilen zeigten im Mittel kein Absinken, sondern die Mittelwerte verhielten sich etwa wie die Tagesschwankungen einer unbehandelten normalen Vergleichsgruppe. Dagegen war bei den 17-ketogenen Steroiden ein deutlicher Anstieg nach der ACTH-Applikation zu verzeichnen.

Nachdem im Verlauf der weiteren Behandlung die Glucocorticoide reduziert worden waren, kam es nach 20 bis 24 Tagen zu einer Abnahme der 17-OHCS-Mittelwerte im Plasma um 25%, die Durchschnittswerte der Eosinophilen stiegen auf

363/mm³ an, die Werte der 17-ketogenen Steroide erreichten die Ausgangswerte vor der Behandlung, während die 17-Ks im Mittel unverändert blieben. Nach 25 E ACTH zeigte sich nun erneut ein Anstieg der Plasma-17-OHCS um mehr als 100%, die Eosinophilen nahmen auf 136,83/mm³ ab, die 17-ketogenen Steroide stiegen von 5,70 mg auf 7,20 mg/Tag, während die neutralen 17-Ks nur um 15% zunahmen (s. Tab. 2).

Tab. 2: Mittelwerte der behandelten Fälle

vor Behandlung:

vor ACTH 17-OHCS in γ %	17-KS in mg/d	17-ket. St. in mg/d	Eosinophile nach		
			0	4	8 Stunden
80,39	6,98	5,72	267,71	114,93	30,86
nach ACTH					
159,93	9,01	4,96			

nach Behandlung:

vor ACTH					
80,31	7,58	2,70	141,9	163,1	175,2
nach ACTH					
111,91	8,70	5,98			

nach weiterer Behandlung:

vor ACTH					
60,17	7,07	5,70	363,17	360,82	136,83
nach ACTH					
142,17	8,13	7,20			

Mehrere Verlaufskontrollen bei einer primär chronischen Polyarthrit und einer sekundär chronischen Polyarthrit ergaben im Verlaufe der Glucocorticoidtherapie keine wesentlichen Veränderungen in der Ausscheidung der neutralen 17-Ks, jedoch sanken die 17-ketogenen Steroide nach 10 Tagen Therapie in beiden Fällen deutlich ab, während nach 30 Tagen bei einem Fall die Ausgangswerte wieder erreicht wurden, waren sie bei dem anderen Fall nach 20 Tagen noch weiter abgesunken. Die Plasma-17-OHCS waren bei sämtlichen Kontrollen gegenüber den Ausgangswerten deutlich erhöht.

Diskussion

Während die Diagnostik bei je einem Fall von primärem NNR-Karzinom und von adrenogenitalem Syndrom unter Anwendung des ACTH-Testes sowie der chromatographischen Untersuchung der neutralen 17-Ks relativ einfach war, bieten die klinisch auf einen Morbus Cushing verdächtigen Fälle bereits wesentlich größere Schwierig-

keiten. Das Vollbild eines Virilismus bei dem beschriebenen NNR-Karzinom war im wesentlichen auf eine erhöhte Bildung von Dehydroepiandrosteron und seiner Metaboliten zurückzuführen. Dieser hormonal aktive Typ des NNR-Karzinoms kommt etwas seltener vor als der 11-Keto-Ätiocholanolontyp (26). Da jedoch bei der Patientin auch die 17-ketogenen Steroide und damit die Corticoide deutlich erhöht waren, war ferner eine zusätzliche virilisierende Wirkung von den Metaboliten dieser Steroidgruppe wahrscheinlich, so z. B. durch die 11-oxylierten 17-Ks der Androsteron- und Ätiocholanolonreihe. Entsprechend den hohen Corticoidwerten im Plasma lagen die Ausgangswerte der eosinophilen Leukozyten sehr niedrig. Offensichtlich hat das hormonal-aktive Gewebe des NNR-Karzinoms einen autonomen Stoffwechsel, denn nach ACTH fehlte praktisch eine Stimulierung des hormonal-aktiven NNR-Gewebes.

Bei der Patientin mit dem adrenogenitalen Syndrom lagen die Verhältnisse bereits insofern anders, als eine geringe Reaktion der NNR- auf ACTH nachweisbar war. Es fielen hier deutliche Schwankungen der Hormonausscheidung auf, was für solche Fälle geradezu typisch ist. Die Frage, wann bei derartigen Fällen ein Hirsutismus und wann ein Virilismus auftritt, kann auch bei Kenntnis des gesamten Hormonspektrums nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden (14). Es wurde zwar versucht, die Beziehungen zwischen bestimmten 17-Ks-Fractionen und der einen oder anderen der genannten Steroidgruppen aufzustellen, jedoch reicht die Anzahl der untersuchten Fälle nicht für eine statistische Auswertung aus.

Untersucht man nun eine größere Reihe von adipösen Patienten, so findet man darunter solche, die eine normale NNR-Funktion, jedoch verminderte 17-Ks-Werte im Urin aufweisen, dann wiederum andere mit einer ange deuteten relativen NNR-Insuffizienz und schließlich eine dritte Gruppe mit hohen Ausgangswerten und auch einer erheblichen Zunahme der untersuchten Steroide im Plasma

und Urin (43, 44, 68). Sucht man bei der letzten Gruppe die Fälle mit dem Vollbild eines Morbus Cushing, so findet man, daß nur etwa 50 bis 70% aller Patienten mit diesem Krankheitsbild in dieser Gruppe enthalten sind. Es ist nicht einmal möglich, bei allen Morbus-Cushing-Patienten typische Veränderungen im Hormon-Spektrum festzustellen (7, 40, 48). Dies kann nur darauf beruhen, daß für das Auftreten einer Cushing-Erkrankung noch eine periphere Komponente des Gewebsstoffwechsels hinzukommen muß, d. h. bei den Fällen, die ein sonst normales Hormon-Spektrum aufweisen, muß entweder die Blutbindegewebsschranke gegenüber Corticoiden vermindert, oder die Ansprechbarkeit bestimmter Rezeptoren gegenüber dieser Hormongruppe erhöht sein. Für diese Auffassung würden insbesondere die symptomarmen oder klinisch stummen Fälle mit Hyperkortizismus sprechen (48). Im Prinzip konnten auch wir auf Grund der vorliegenden Ergebnisse und Erfahrungen früherer Jahre die Ansicht bestätigen, daß es ein für den Morbus Cushing typisches Hormonspektrum oder etwa einen typischen NNR-Funktionstest nicht gibt:

Sehr interessant sind unsere Untersuchungsergebnisse bei einer Patientin mit dem klinischen Vollbild eines Myxödems, bei der, abgesehen von einem Anstieg der Plasma-17-OHCS bei sehr hohen neutralen 17-Ks-Werten im Urin, eine fehlende Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH vorlag. Es war auch trotz einer 10tägigen Behandlung mit täglich 5 mg Dexamethason-Na-Sulfat i. m. nicht möglich, die hohen Ausgangswerte der neutralen 17-Ks wesentlich zu senken, die 17-ketogenen Steroide stiegen sogar leicht an. Mit einer deutlichen klinischen Besserung nach einer kombinierten TSH-Tyroxin-Behandlung sanken auch die 17-Ks-Werte im Urin.

Die bei einem Pseudohermaphroditismus femininus vorgenommene NNR-Funktionsprüfung ergab eine deutliche Reaktion der Plasma-17-OHCS und der Eosinophilen, während die Steroidausscheidung im Harn sogar absank.

Inwieweit hier bestimmte Teilfunktionen durch die gemeinsame Produktion androgener und östrogenen Hormone bedingt sind, muß offen bleiben. Normalerweise reagieren Kinder jedenfalls auf ACTH mit einem wesentlich höheren prozentualen Anstieg der 17-OHCS und 17-KS als Erwachsene.

Die Erfassung einer relativen oder absoluten NNR-Insuffizienz ist im allgemeinen etwas leichter als die Erkennung einer partiellen Überfunktion der NNR und bietet im übrigen auch therapeutisch weniger Schwierigkeiten (54). So war bei einer hypophysären Insuffizienz noch eine Teilfunktion der NNR erhalten, wie aus dem geringen Anstieg der Plasma-17-OHCS und dem deutlichen Abfall der pathologisch erhöhten Eosinophilen hervorgeht. Bei suprasellären Tumoren findet man bekanntlich, je nach Größe und Lokalisation des Prozesses, eine unterschiedliche NNR-Funktion, wobei klinisch wie auch von Seiten der Steroiddiagnostik die gesamte Skala von normal bis zum Vollbild des Sheehan-Syndroms durchlaufen werden kann (39, 46). So fanden wir u. a. bei einem Patienten mit dem klinischen Bild eines Morbus Addison eine gute Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH. Daß auch der Rest einer Nebenniere nach subtotaler Adrenalektomie noch ausreicht, um eine normale Hormonproduktion zu gewährleisten, zeigte das Untersuchungsergebnis bei einer Patientin, bei der wegen eines Vollbildes eines Morbus Cushing eine Nebenniere total, die andere zur Hälfte vor 10 Jahren exstirpiert worden war (32).

Auffallend niedrig waren sämtliche Steroidwerte im Plasma und Urin bei einer Patientin mit einem Conn-Syndrom. Es fand sich auch nach ACTH, absolut gesehen, nur ein geringer Anstieg der entsprechenden Plasma-Steroide sowie der 17-ketogenen Steroide. Inwieweit dieser verminderte Steroidspiegel auf der Stoffwechselentgleisung in Richtung der Mineralocorticoide zu suchen ist (6), oder ob der relativen NNR-Insuffizienz noch andere Stoffwechselfaktoren zugrunde liegen, konnte nicht geklärt

werden. Auffallend war, daß es trotz der erheblichen Hypokaliämie und vermehrten K-Ausscheidung im Speichel sowie im Urin zu keinem wesentlichen Na-Anstieg im Serum gekommen war, und daß sämtliche anderen endokrinologischen Untersuchungen der Bauchspeicheldrüse, der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse unauffällig blieben.

Eine weitere Gruppe von Patienten mit NNR-Unterfunktion besteht aus Fällen, die z. B. wegen bestimmter Tumoren hypophysektomiert wurden. Prognostisch ungünstiger für die Hypophysektomien sind nach unseren Erfahrungen insbesondere die Fälle mit Hypophysentumoren, bei denen das hormonal aktive Hypophysengewebe noch intakt zu sein scheint. Die peripheren endokrinen Organe geraten durch das plötzliche Sistieren der Sekretion tropischer Hormone nach Hypophysektomie offensichtlich leichter in einen Zustand der Dekompensation als bei Patienten, bei denen lediglich die Basalsekretion, z. B. der Nebenniere oder der Schilddrüse, längere Zeit die alleinige oder vorwiegend alleinige Hormonproduktion übernommen hat. Trotz einer Substitutionsbehandlung vor, während und nach der Operation überleben von der erstgenannten Gruppe weniger Patienten die Operation, d. h. es kommt innerhalb etwa eines Monats zum Exitus. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit völlig intakten Hypophysen, wie sie z. B. bei metastasierendem Mammakarzinom exstirpiert werden. Bei dem von uns untersuchten Fall mit einem chromophoben Hypophysentumor und den klinischen Zeichen der Akromegalie kam es 8 Tage nach der Operation zum Exitus unter Kreislaufversagen. Patienten mit einer NNR-Unterfunktion bieten im übrigen auch bezüglich ihrer Hormonreaktionen gewisse Eigenheiten. So konnten Eik-Nes und Mitarb. (21) während einer 6stündigen Infusion von 50 I.E.-ACTH bei dieser Patientengruppe mit und ohne Addisonsymptome einen Abfall der 17-OHCS im Plasma beobachten,

obwohl bei einzelnen Fällen die Ausgangswerte normal waren. Auch bei einigen unserer Fälle konnten wir mit modifizierter ACTH-Belastungsmethodik diese Befunde bestätigen, wie dies insbesondere auch bei einer Patientin mit multiplen Tumoren im Halsgebiet, einer weiteren mit einer leichten NNR-Insuffizienz, einem Fall mit einem chronischen Asthma, sowie einer Patientin mit Adipositas der Fall war.

Auffallend sind die hohen Ausgangswerte an 17-OHCS bei einer moribunden Patientin mit erheblicher Tumorkachexie. Jedoch stimmen diese Ergebnisse mit den Untersuchungen von Sandberg und Mitarb. (62) überein. Diese Autoren fanden sogar noch einen weiteren Anstieg nach ACTH i.v. Außerdem zeigte sich bei derartigen Fällen, daß markiertes Hydrocortison länger im Plasma verweilt als normalerweise und der Stoffwechsel der 17-OHCS verlangsamt ist (52). Über ähnliche Befunde berichten auch Allott und Mitarb. (1) bei Patienten mit Malignomen. Gleichzeitig ist die Ausscheidung von 17-OHCS im Urin bei Karzinomkranken mit Tumoren der Atemwege und des Verdauungstraktes ohne Metastasen deutlich vermindert, bei Karzinomen mit Metastasierung soll dagegen eine vermehrte Ausscheidung beobachtet werden (57). Vergleicht man übrigens die Untersuchungsergebnisse moribunder Patienten mit den 17-OHCS-Werten von Schockpatienten, zeigen sich auffallende Parallelen. So fanden Melby und Spink (52) erhöhte 17-OHCS-Spiegel bei dieser Patientengruppe, wobei der ACTH-bedingte Anstieg unterschiedlich war. Es läßt sich somit in gewisser Weise auch die Tatsache erklären, daß weder die 17-Ks noch die 17-ketogenen Steroide während der Behandlung mit 40 mg Prednison täglich im Urin absanken. Die Eigenhormonproduktion muß jedoch bei verzögertem Abbau vermindert gewesen sein, wie aus der fehlenden Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH ersichtlich ist.

Bei 2 Patientinnen mit akuter Hepatitis, sowie einer Patientin mit einer chronischen Hepatitis und einer Patientin mit einer Leberzirrhose unterschieden sich die 17-OHCS im Plasma nicht wesentlich von den Normalwerten. Die NNR-Funktion war lediglich bei der chronischen Hepatitis reduziert. Bei den anderen Fällen erfolgte ein deutlicher Anstieg der Plasma-17-OHCS, wobei allerdings die Ausgangswerte sämtlicher untersuchter Steroide bei der biliären Zirrhose am niedrigsten lagen. Bei 2 Patientinnen mit Leberparenchymschaden unklarer Genese fanden sich deutlich erhöhte Werte der 17-OHCS im Plasma (13) bei normalen 17-Ks im Urin. Es fiel hier auf, daß trotz des Anstieges der 17-OHCS nach ACTH in beiden Fällen die 17-ketogenen Steroide nach ACTH abnahmen. Inwieweit die Zunahme der 17-OHCS im Plasma im Verlauf einer Glucocorticoidtherapie auf die, bei Leberschäden bekannte, verzögerte Clearance zurückzuführen ist, oder ob hier noch andere Mechanismen beteiligt sind, muß zunächst noch offen bleiben (23). Die Halbwertszeit der freien Oxysteroiden ist jedenfalls bei Patienten mit Leberparenchymschaden um mehr als das Doppelte erhöht. Dies wird auf eine Verminderung der Reduktion von Hydrocortison, weniger auf eine Störung der Konjugierung zurückgeführt. In eigenen Versuchen konnte jedoch nachgewiesen werden, daß auch die Entgiftungsfunktion der Leber bezüglich bestimmter Steroide, d. h. die Glucuronidbindungsfähigkeit reduziert ist (76), was im übrigen mit der heute gültigen Ansicht über die Veresterung auch anderer Substanzen mit Glucuronsäure bei geschädigter Leber zutrifft.

Für die pathogenetischen Zusammenhänge rheumatischer Erkrankungen mit einer Störung der NNR-Funktion, sprechen eine Reihe von Befunden. So fehlen z. B. bei Patienten mit einer primär chronischen Polyarthritiden die normalerweise vorhandenen Tagesrhythmuschwankungen (50). Verschiedentlich konnte auch eine Verminderung der Steroid- und hier insbesondere der Glucocorticoid-

produktion festgestellt werden. Während bei unseren 6 Fällen die Mittelwerte der Plasma-17-OHCS vor und nach ACTH im Normbereich sind, fällt bereits auf, daß die 17-Ks nur gering und die 17-ketogenen Steroide im Harn überhaupt nicht angestiegen waren. Um jedoch hieraus bereits weitere Schlüsse ziehen zu können, ist die Anzahl der Fälle noch zu gering. Ein signifikanter Unterschied gegenüber der akuten Polyarthrits läßt sich daher auch noch nicht feststellen.

Interessant ist die bei 13 unausgewählten Fällen beobachtete Zunahme der mit der Reddy-Methode nachweisbaren Chromogene im Plasma im Verlauf einer Glucocorticoidbehandlung. Nur in 5% der Fälle nehmen sie ab. Inwieweit dies auf einem erhöhten Corticoidspiegel beruht, der therapiebedingt ist, oder ob es sich hierbei um Steroid-Metaboliten handelt, die auf Grund des Überangebotes synthetischer Corticoide nicht abgebaut werden können, muß noch offen bleiben. Es handelt sich jedoch bei sämtlichen Patienten, bei denen im Verlauf der Glucocorticoidbehandlung die Plasma-17-OHCS angestiegen waren, mit einer Ausnahme, um Fälle, bei denen niedrige oder zumindest an der unteren Normgrenze liegende Plasma-17-OHCS-Werte vorlagen.

Der Abfall der 17-ketogenen Steroide trat demgegenüber nur in 12 von 19 Fällen auf, was im wesentlichen auf die Wahl des Präparates und die angewandten Dosen zurückgeführt werden muß. In früheren Untersuchungen konnten Scheiffarth und Zicha (63) nachweisen, daß Dexamethason auch bei oraler Anwendung in Dosen von 3 bis 10 mg täglich bei mindestens 80% der behandelten Fälle zu einer signifikanten Verminderung der 17-ketogenen Steroide im Urin führt. Wie wichtig daher im Einzelfall die Prüfung der NNR-Funktion bei einer Langzeitbehandlung sein kann, geht daraus hervor, daß man niemals die Reaktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems auf eine Glucocorticoidtherapie voraussagen kann. Es wurden Einzelfälle beobachtet, die trotz einer

Langzeitbehandlung mit Dexamethasondosen bis zu 20 mg täglich weder eine erhebliche Abnahme der neutralen 17-Ks noch der 17-ketogenen Steroide gezeigt hatten. Interessanterweise waren auch die Nebennieren bei Karzinomkranken, denen etwa gleich hohe Dosen für längere Zeit appliziert worden waren, bei der Autopsie nicht atrophisch. Die eingangs angeschnittene Frage, ob eine Glucocorticoidbehandlung zu einer relativen oder gar absoluten Insuffizienz der NNR des behandelten Patienten führen kann, muß zwar auch auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse für den Einzelfall bejaht werden, eine Verallgemeinerung erscheint jedoch nicht angezeigt. Die in der Literatur zum Teil einander widersprechenden Ergebnisse beruhen nicht nur auf der Anwendung unterschiedlicher Präparate und Dosen sowie Behandlungszeiten, sondern insbesondere auch auf einer Beschränkung der Untersuchungen meist auf ein bestimmtes Patientengut. Da eine Hemmung der Hormon-Eigenproduktion, wie erwähnt, nicht mit Sicherheit vorausgesagt, andererseits aber auch nicht ausgeschlossen werden kann, müssen für jeden glucocorticoidbehandelten Patienten die Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, die zur Verhinderung unerwünschter Insuffizienzsymptome nötig sind. Nur die Überwachung durch entsprechende NNR-Funktionsproben gibt neben den üblichen Kontrollen des Magen-Darmtraktes, des Zucker- und Mineralhaushaltes die Möglichkeit zu entscheiden, inwieweit ein Patient bei einer Glucocorticoidtherapie gefährdet ist oder nicht.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der NNR-Belastungsprüfung mit ACTH bei Bestimmung der neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroide im Harn, sowie der 17-OHCS im Plasma und der Bluteosinophilen, wurden eine Reihe von Patienten mit verschiedenen endokrinen Erkrankungen, malignen Tumoren, akuten und chronischen Lebererkrankungen sowie akutem und chronischem Rheumatismus untersucht. Es zeigte sich, daß die Erkennung einer Überfunktion der

NNR schwieriger ist als die Feststellung einer Unterfunktion, da das klinische Bild und die Hormonwerte nur selten korrelieren. Bei schweren chronischen Erkrankungen sowie bei moribunden Patienten fiel eine Erhöhung der 17-OHCS im Plasma auf. Außerdem fand sich bei Patienten mit einer Unterfunktion der NNR oft ein gegensinniges Verhalten der Steroide im Plasma und Urin, wodurch ähnliche Befunde anderer Autoren bestätigt werden konnten.

Die Therapie mit Glucocorticoiden führt bei den meisten Fällen zu einer verminderten Ansprechbarkeit des NNR-Systems auf ACTH; es läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit voraussagen, bei welchen Patienten tatsächlich die Gefahr einer sekundären NNR-Insuffizienz zu erwarten ist. Es sind daher in jedem Falle einer hochdosierten oder Langzeittherapie mit Glucocorticoiden entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung auch der Nebenwirkungen dringend angezeigt, die im Rahmen einer therapeutisch induzierten NNR-Insuffizienz auftreten können.

Literatur

- (1) Allott, E. N. and M. O. Skelton: *Lancet* **1960**: 278. —
- (2) Andersson, E., and K. Kjerulf: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 785, 1960. —
- (3) Appel, W.: *Ärzt. Wschr.* **12**: 156 (1957). — (4) D'Arcy, P. F., and E. M. Howard: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 439, 1960. — (5) Axelrod, L. R., and A. Zaffaroni: *Arch. Biochem. and Biophys.* **50**: 2 (1954). —
- (6) Ayres, P. J., O. Garrod, S. A. Tait, J. F. Tait and G. Walker: in Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, J. a. A. Churchill LTD., London W. 1, **11**: 314 (1957). — (7) Batrinos, M. L.: *Annales d'Endocrinologie* **1960**: 29. — (8) Bayer, J. M., H. Breuer und W. Nocke: *Klin. Wschr.* **38**: 1143 (1960). — (9) Bierich, J. R.: *Endocrinology* **37**: 25 (1959). — (10) Bierich, J. R., und D. Schönberg: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications,

Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 345, 1960. — (11) Birke, G., H. Duner, C. Franksson: Acta Chir. Scandinav. **118**: 314 (1959/60). — (12) Birke, G., E. Diczfalusy and L. O. Plantin: J. Clin. Endocrinol. Metabol. **20**: 593 (1960). — (13) Bojesen, E., and J. Egense: Act. Endocrinol. **33**: 347 (1960). — (14) Ceresa, F., C. Berruti, G. Ortone and C. Cravetto: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Copenhagen 847, 1960. — (15) Charvat, J., M. S. Kandrac: J. Ch. **2**: 1319 (1958). — (16) Chiadao, Ch., S. M. Voegtli and S. Freeman: J. Biol. Chem. **217**: 2 (1955). — (17) Christy, N. P., E. Z. Wallace and J. W. Jailer: J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. **16**: 1059 (1956). (18) Cope, C. L.: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 1067, 1960. — (19) Dreker, I. J., A. Heiser and T. McGavack: J. Clin. Endocr. **12**: 55 (1952). — (20) Eik-Nes, M. K.: J. Clin. Endocrinol. Metabol. **17**: 502 (1957). — (21) Eik-Nes, K., A. A. Sandberg, D. H. Nelson, F. H. Tyler and L. T. Samuels: J. Clin. Invest. **33**: 1502 (1954). — (22) Emberland, R., and K. F. Stoa: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 1051, 1960. — (23) Englert jr. E., H. Brown, S. Wallach and E. L. Simons: J. Clin. Endocrinol. Metabol. **17**: 1395 (1957). — (24) English, J. P.: Erster Internat. Endocrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 761, 1960. — (25) Fekete, G., and L. Szporny: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 441, 1960. — (26) Gallagher, T. F.: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Copenhagen 764, 1960. — (27) Gemzell, C. A.: Scandinav. J. Clin. Laboratory Invest. **7**: 105 (1955). — (28) Geyer, G.: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen, 787, 1960. — (29) Geyer, G.: Wiener Klin. Wschr. **72**: 293 (1960). — (30) Good, T. A., J. W. Benton and V. C. Kelley: Arthritis a. Rheumatism. **2**: 299 (1959). — (31) Goth, A.: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 789, 1960. — (32) Har-

tenbach, W.: *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **3**: 291 (1960). — (33) Harwood, T. C., and J. W. Mason: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **16**: 790 (1958). — (34) Hench, P. S., C. H. Slocumb, A. R. Bahnes, H. L. Smith, H. F. Polley and E. C. Kendall: *Proc. Mayo Clin.* **24**: 277 (1949). — (35) Hench, P. S., E. C. Kendall, C. H. Slocumb and H. F. Polley: *Proc. Mayo Clin.* **24**: 181 (1949). — (36) Hench, P. S.: *Proc. Mayo Clin.* **25**: 474 (1950). — (37) Hench, P. S., E. C. Kendall, C. H. Slocumb and H. F. Polley: *Arch. intern. Med.* **85**: 545 (1950). — (38) Hodges, J. R., and J. Vernikos: *Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications*, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 215, 1960. — (39) Hökfelt, B., and R. Luft: *Acta Endocrinol.* **32**: 177 (1959). — (40) Jacono, G., A. Brancaccio; B. D'Alessandro, R. De Luca: *Fol. Endocrinol.* **7**: 786 (1959). — (41) Jadresic, A. V., J. Vallejos, M. Herreros and E. Ferrer: *Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications*, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 791 1960. — (42) Jakubow, J. K.: *Zentralblatt f. Gynäk.* **81**: 2076 (1959). — (43) Karl, H. J.: *Klin. Wschr.* **37**: 495 (1959). — (44) Karl, H. J., und M. Torbica: *Klin. Wschr.* **38**: 110 (1960). — (45) Koch, E. und W. Rick: *Die Medizinische* **52**: 1 (1958). — (46) Labhart, A.: *Klinik der Inneren Sekretion*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957. — (47) Laschet, U., und K. Hohlweg: *Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications*, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 779, 1960. — (48) Lenti, G., G. M. Molinatti, et A. Pizzini: *La Presse Medicale* **67**: 1931 (1959). — (49) Llaurado, J. G., S. Y. P'An and J. A. Schneider: *Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications*, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 763, 1960. — (50) Lombardo, M. E., P. B. Hudson, P. H. Mann and A. Mittelman: *Federation Proceedings* **13**: 1 (1954). — (51) Melby, J. C.: *Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications*, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 347, 1960. — (52) Melby, J. C., and W. W. Spink: *J. Clin. Invest.* **37**: 1791 (1958). — (53) Migeon, C. J., A. A. Sandberg, E. L. Bliss and A. R. Keller: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **16**: 253 (1956). — (54) Mozziconacci, P., J. L'Hirondel, F. Girard, A. C. Attal: *La*

Sem. Hôp. **36**: 265, 1529 (1960). — (55) Norymberski, J. K., R. D. Stubbs and H. F. West: *Lancet* I, 1276, (1953). — (56) Peron, F. G., and R. I. Dorfman: *Endocrinology* **64**: 431 (1959). — (57) Piegari, G., V. Piegari u. A. Janniruberto: *Acta Med. Helv.* **26**: 876 (1959); — (58) Prunty, F. T. G.: *Brit. Med. J.* **11**: 673. — (59) Reddy, W. J., A. H. Najib, J. Laidlaw, A. E. Renold and G. W. Thorn: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **16**: 380 (1959). — (60) Reich, M.: *Austral. J. Exp. Biol.* **36**: 555 (1958). — (61) Rodriguez-Minon, J. L. Y., F. Arrieta Alvarez: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen, 341 1960. — (62) Sandberg, A. A., K. Eik-Nes, C. Migeon and L. T. Samuels: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **16**: 1001 (1956). — (63) Scheiffarth, F., und L. Zicha: *Medizinische* **38**: 1737 (1959). — (64) Schœuer, J., and P. K. Bondy: *J. Clin. Invest.* **36**: 67 (1957). — (65) Silber, R. H.: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen, 813, 1960. — (66) Spanar, E., O. Adamec, V. Balaz und R. Lomsky: *Zschr. ges. inn. Med.* **14**: 687 (1959). — (67) Sulman, F. G.: *Acta Endocrinol.* **22**: 107 (1956). — (68) Szenas, P., and C. J. Patte: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **19**: 344 (1959). — (69) Thorn, G. W., and P. H. Forsham: *Rec. Progr. Horm. Res.* **4**: 229 (1949). — (70) Walser, A., und H. P. Schlunke: *Separatum Experientia*, **15**: 71 (1959). — (71) Walter, K.: *Klin. Wschr.* **30**: 474 (1952). — (72) Wied De, D. and I. A. Mirsuy: *Endocrinology* **64**: 955 (1959). — (73) Wu Chung, and H. L. Mason: *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* **33**: 627 (1958). — (74) Yudaev, N. A., and S. A. Afinogenova: Erster Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by Fritz Fuchs. Periodica, Copenhagen 425, 1960. — (75) Zicha, L.: Endokrines System. In Henning, Laboratoriumsdiagnostik, S. 581. Berlin und München. Urban & Schwarzenberg 1959. — (76) Zicha, L., F. Scheiffarth und D. Bergner: *Arztl. Wschr.* **44**: 845 (1959). — (77) Zimmermann, W.: *Hoppe-Seylers, Z. physiol. Chem.* **245**: 47 (1936).

Lebenslauf:

Am 1. August 1936 wurde ich in Endingen/Baden als Tochter des Arztes Dr. med. Robert Keck und seiner Ehefrau Berta, geborene Plappert, geboren. Ich besuchte in Endingen von 1943 bis 1947 die Volksschule, dann das 6-klassige Gymnasium in Kenzingen, die restlichen 3 Klassen absolvierte ich am Gymnasium in Emmendingen, wo ich am 10. März 1956 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1956 begann ich an der Universität Freiburg mit dem Medizinstudium. 1958 ging ich im Sommersemester an die Universität Erlangen, wo ich im Oktober 1958 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem weiteren Semester in Erlangen, Göttingen und Freiburg kehrte ich nach Erlangen zurück, hier habe ich am 29. Januar 1962 mein Studium mit dem Staatsexamen beendet. Am 29. Dezember 1961 heiratete ich den Diplom-Physiker Werner Heiland.

